综述

腹膜纤维化机制与治疗新进展

刘玲玲[1],成 蔚[1],周伟东[1],潘金英[2],黄 波[1]
[1]南方医科大学珠江医院肾内科,广东 广州 510280;[2]福建省立医院血液透析科,福建 福州 350001

摘要:腹膜透析作为一种有效的肾脏替代治疗,在终末期肾病中运用日渐广泛,甚至成为肾脏替代治疗的首选方案。但长期的腹膜透析会导致腹膜功能下降、腹膜结构改变,最终演变成腹膜纤维化,甚至包裹性腹膜硬化症,使超滤失败,严重时使患者退出腹膜透析。目前国内外研究主要包括:上皮细胞—间充质转化、腹膜透析液的生物不相容性、血管紧张素—醛固酮系统、氧化应激、腹膜炎症、全身微炎症状态、基因调控、生长及转化因子等,针对上述发病机制,提出了相应的治疗方法。
关键词:腹膜纤维化;机制;治疗

Mechanisms and prospects of interventions in the peritoneal fibrosis

LIU Lingling[1], CHENG Wei[1], ZHOU Weidong[1], PAN Jinying[2], HUANG Bo[1]
[1]Department of Nephrology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China; [2]Department of Hemodialysis, Fujian Provincial Hospital, Fujian 350001, China

Abstract: As an effective renal replacement therapy, peritoneal dialysis is widely used in patients with end-stage kidney disease.However, long-term peritoneal dialysis will progress to peritoneal fibrosis even encapsulating peritoneal sclerosis with functional and structural alterations of the peritoneal membrane. Peritoneal fibrosis can cause the failure of ultrafiltration and eventually make patients withdrawal from PD. The objective of this review is to summarize the mechanisms of peritoneal fibrosis from a new perspective, and conclude current and future prospects of interventions in the peritoneal fibrosis.
Key words: peritoneal fibrosis; mechanisms; interventions

腹膜透析具有方便可行、早期存活率高、节省医疗费用、对血流动力学影响较小、对残余肾功能有独特保护作用的优势,但腹膜纤维化发病机制仍不甚明确,腹膜纤维化作为腹膜透析最重要的并发症,仍未得到解决。随着近年来对腹膜纤维化机制探索的不断深入,许多治疗手段应运而生。本文尝试从宏观—细胞—蛋白组化—基因调控水平的新角度对腹膜纤维化机制及治疗进行总结。

1 宏观层面

从宏观上看,腹膜纤维化时腹膜形态学发生改变,包括:间皮细胞减少、基底膜增厚、基质间质纤维化、内皮下血管透明样变、血管通透性下降、血管周围炎症、钙化,且通常发生在腹透3~4年以上,并随透析时间延长加重[1]。此外Kinashi等[2]人的实验发现,腹膜纤维化发生与淋巴管生成也有关,且这可能是通过TGF-β-VEGF-C通路实现的。其中基质金属蛋白酶-2(MMP-2)具有明胶酶性质,在腹膜硬化中扮演重要角色,其抑制剂ONO-4817使TGF-β、α-SMA表达减少,显著抑制间皮下层增厚、I型胶原蛋白聚集,防止巨噬细胞及血管生成,发挥着抗血管生成及防渗透作用,可能成为减轻腹膜纤维化的新药物。干扰素α2能下调MMP-2治疗腹膜纤维化已被证实,只是理想剂量仍需更多实验探究得出。导致腹膜纤维化的因素主要有腹膜透析液的生物不相容性、频发的腹膜炎、尿毒症及慢性炎症。

1.1 腹膜炎及腹膜纤维化的重要促成因素

高糖、高渗透压、低PH值、高钙的腹膜透析液是腹膜炎及腹膜纤维化的重要促成因素。相比高糖腹透液,不含糖的艾考糊精腹透液中腹膜间皮细胞增殖能力更强。长期暴露于葡萄糖降解产物(GDP)使$CD3^+$ T细胞和NF-kappaB结合活性增加、凝集素及血管内皮生长因子表达增加、TGFβ-1升高,分别引起腹膜炎症、血管生成纤维化,这是通过GDP降解终产物糖基化终产物(AGE)受体起作用的。低GDP的中性透析液能减少AGE聚集、减轻血管硬化及腹膜纤维化,成为新型腹透液的研究方向[3]。此外,氨基酸型的腹膜透析方案也对腹膜间皮细胞有保护作用。

其他糖基化终产物抑制剂:(1)氨基胍清除GDPs,防止AGEs形成,诱导型氮氧合酶失活,通过调节生长

收稿日期:2016-04-04
作者简介:刘玲玲,在读研究生,E-mail: 1176452365@qq.com
通信作者:周伟东,博士,主任医师, E-mail: wadenet726@163.com

因子减轻血管增殖，腹膜透析的大鼠模型中，氨基胍对于腹膜微循环及组织重塑有正性作用；(2)吡多胺(K-163)是维生素B6衍生物，也是ACEs和羰基应激的抑制剂，能抑制TGF-β1，下调促血管生成细胞因子表达，具有抗AGE及抗氧化作用。

1.2 腹膜炎症与微炎症状态

腹膜炎与腹膜纤维化有十分密切的联系，目前大部分观点认为腹透过程中发生的腹膜纤维化均与腹膜炎症有关，一项腹透小鼠的腹膜间皮细胞实验发现，促炎症因子分泌环氧化酶-2受高糖、渗透压及血管紧张素(AngII)影响，其中高糖作用过程复杂，渗透压激活过程需要血管紧张素Ⅱ受体(AT1R)，而NF-κB可能是阻断途径[4]。IL-10下调TNF-α、L-1β、IL-6、TGF-β1和基质蛋白酶2、单核/巨噬细胞浸润水平，减少间叶样间皮细胞，在腹膜纤维化中发挥抗炎作用，可能成为腹膜纤维化的治疗新策略[5]。既往研究发现炎症因子白三烯(LT)在腹膜炎症中起重要作用，推测其在腹膜纤维化中亦扮演重要角色，然而白三烯受体拮抗剂用于治疗腹膜纤维化仍有争议，Yucel发现LT拮抗剂确实能减轻部分无腹膜的组织发生纤维化，然而对腹膜组织纤维化无作用[6]，白三烯受体拮抗剂能否成为抗腹膜纤维化药物，有待进更多研究证明。组胺通过H1受体加剧腹膜纤维化，其受体拮抗剂被证明能防治纤维化进展[7]。炎症因子IL-17A能上调Th17分化因子及细胞因子、调节单核/巨噬细胞活动，导致腹膜炎症及纤维化，IL-17A拮抗剂或许也能成为抗腹膜纤维化新药物[8]。

还有研究表明，炎症与全身微炎症状态共同导致腹膜纤维化，这种低水平、持续的炎症其实是一种免疫反应，TGF-β、VEGF、IL-6、IL-8、TNF-α等炎症免疫因子参与其中。

1.3 氧化应激

活性氧ROS诱导、加速EMT发生，长期腹透时持续产生的活性氧导致氧化应激，上皮细胞发生EMT，细胞功能发生转换甚至形成腹膜纤维化。减少氧自由基生成能抑制EMT发生，是治疗腹膜纤维化较新的方向。(1)硒有抗氧化作用，能抑制EMT过程，其机制有：①抑制氧自由基产生，通过ROS/MMP-9信号通路抑制EMT；②抑制PI3k/AKT通路减少活性氧[9]；(2)抗氧化药物虾青素AST能减少纤维生成的相关因子、炎症因子及调节TGF-β和Snail mRNA表达，被证明能预防腹膜纤维化损伤[10]；(3)表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是茶多酚的一种，能抑制血管生成、炎症发生、活性氧产生，通过抑制NF-κB阻止腹膜纤维化。

2 细胞水平

2.1 上皮细胞—间充质转化(EMT)

EMT是指上皮细胞失去其特有的表型，获得新的表型，转化为间叶细胞的过程，在腹膜纤维化过程中，上皮细胞标志如E钙黏蛋白减少，间皮细胞标志如：α平滑肌动蛋白、胶原蛋白I、波形蛋白、纤连蛋白、HO-1增加。其结果是细胞迁移能力增加、侵袭性增加、抵抗凋亡、有干细胞潜质、免疫抑制、能产生更多细胞外基质，EMT至少在早期是个可逆过程，部分细胞在促生长因子如HGF作用下能重新变回上皮细胞，但发生EMT的细胞可能更易凋亡[11]。在众多参与腹膜EMT过程的细胞因子中，TGF-β1是中心环节，其中TGF-β / Smad信号转导通路最为重要[12]。组蛋白是TGF-β1基因启动子，其乙酰化激活TGF-β1/Smad3，引起腹膜间皮细胞EMT，相反C646(H3组蛋白乙酰转移酶抑制剂)逆转EMT、抑制腹膜纤维化[13]。

半乳凝素-1直接促进EMT，可能成为腹膜纤维化治疗的靶点之一。还有些药物通过抑制TGF-β1信号通路治疗腹膜纤维化。(1)大黄素(3-甲基-1，6，8-三羟基蒽醌)能显著减少TGF-β1分泌，减少纤连蛋白形成，显著减轻腹膜增厚及腹膜纤维化；(2)大麻素受体(CB)有两种，CB(1)R、CB(2)R，动物实验中给予CB(1)受体阻断剂(AM281)和CB(2)受体激动剂(AM1241)治疗都能显著减轻腹膜纤维化，其中CB(1)受体阻断剂阻断TGF-β(1)信号通路，阻止间皮细胞去分化、保持上皮细胞完整[14]；(3)外源性硫化氢能减轻炎症、减弱TGF-β1传导，硫化氢缓释剂有望运用于腹膜纤维化治疗中[15]；(4)核心蛋白聚糖是存在与细胞外基质的小的富亮氨酸蛋白多糖，能使TGFβ失活，减少纤维化及血管生成、减少腹透中胶原蛋白形成。以金纳米粒子(GNP)及腺相关病毒为载体的核心蛋白聚糖的基因转导，有效提高核心蛋白聚糖表达，阻止腹膜纤维化进展，有望成为治疗腹膜纤维化的方法[16]；(5)曲尼司特最初被用作抗过敏药，也被用于过度纤维化的疾病如硬皮病、瘢痕瘤的治疗，还能抑制TGF-β1及巨噬细胞和纤维母细胞、腹膜间皮细胞内炎症细胞因子释放，抑制血管平滑细胞增殖、迁移和胶原蛋白形成。

2.2 组织细胞

巨噬细胞在腹膜纤维化中发挥重要作用，脂质体封装氯膦酸盐——抗骨质疏松症药诱导巨噬细胞凋亡，能治疗腹膜纤维化[17]。心房钠尿肽ANP不仅能减轻心脏及肾脏纤维化，还能下调腹膜巨噬细胞、CD-31阳性的血管、Ⅲ型胶原、TGF-β、纤溶酶原激活物抑制剂-1、CTGF数量，减少腹膜厚度，阻止腹膜纤维化进展[18]。

最近一种新观点认为内质网应激参与组织纤维化过程，Shin HS发现作为内质网应激阻滞剂的牛磺酸结合型熊脱氧胆酸，能减轻TGF-β-EMT及人腹膜间皮细胞的细胞凋亡，推测内质网应激可作为修复腹膜损伤、治疗腹膜纤维化的新靶点[19]。

2.3 细胞移植

2.3.1 间皮细胞移植 间皮细胞能产生多种细胞因子,利于维持腹膜稳态、保持腹膜形态及功能完整、促进腹膜损伤的修复,间皮细胞移植从基因水平修正细胞,产生有治疗意义的重组蛋白,促进腹膜修复、延缓腹膜纤维化,还可能长久激活腹膜功能[20]。由于间皮细胞从形态学上可以分为上皮样腹膜细胞和成纤维细胞样细,上皮样腹膜细胞能逆转腹膜纤维化,而成纤维细胞样细胞没有该作用,因此移植前对间皮细胞进行筛选是治疗成功的必要条件[21]。

2.3.2 骨髓源性干细胞移植 骨髓源性干细胞包括或间充质干细胞、造血干细胞(HSC)、上皮祖细胞等(EPC),骨髓源性细胞移植是腹膜纤维化治疗的热点及新方向。2006年的国际腹膜大会上Sekiguchi就提出,在CG诱导损伤的小鼠腹膜中,能检测到c-Kit阳性的骨髓源性细胞,提示循环中的骨髓源性干细胞能修复受损的腹膜。Chen[22]发现移植的骨髓细胞不仅附着于腹膜,还能从在形态学上变为腹膜间皮细胞。Sekiguchi[23]进一步在腹膜纤维化的模型中证明,骨髓源性干细胞能分化为间皮细胞,起到腹膜修复及重塑的作用。至于其来源,可以直接从骨髓获得,也可以从外周血中招募诱导分化得到,甚至有研究提出,腹膜间皮甚至是腹透液也是干细胞的来源之一[24]。

2.3.3 间充质干细胞 间充质干细胞移植作为骨髓干细胞移植的分支,研究最多,有必要单独讲述,间充质干细胞分泌中和抗体抑制TGF/Smad通路、下降紧密连接蛋白-1滴度、减少单核/巨噬细润、分泌肝生长因子等,抑制炎症、改善腹膜纤维化,在此过程中,比起移植细胞本身,TSG-6(TNFα刺激基因)可能起到更大的作用[25]。此外,脂肪间充质干细胞移植也能显著促进腹膜修复,脂肪间充质干细胞有分化为血管细胞潜能,移植后VEGF、血小板生长因子(PDGF-BB)表达增加,炎症因子TNF-α、白介素1β、单核细胞趋化蛋白-1以及EMT标志物(Snail、α-平滑肌动蛋白)表达减少[26]。

3 蛋白组化

3.1 激酶

激酶最近成为腹膜纤维化的研究热点,其中络氨酸激酶研究最多。络氨酸激酶受体家族包括VEGF(血管内皮生长因子)、EGFR(表皮生长因子)、PDFR(血小板源生长因子受体)、FGFR(成纤维细胞生长因子受体)、HGFR(肝细胞生长因子受体)等,与多种组织纤维化形成有关,参与腹膜纤维化过程,相反其受体抑制剂(TKIs)则有抗纤维化作用。伊马替尼为PDGFR抑制剂,通过TGF-β通路阻断促纤维化的Abl激酶,已被证实在系统性硬化症中有治疗作用。促血管生成的因子VEGF与腹膜纤维化密切相关,腹腔内注射抗VEGF中和抗体对VEGF进行阻滞,血管生成素1、2产生减少、血管生成被抑制,腹膜纤维化得到改善。既往HGFR促腹膜纤维化的研究也不在少数,在此不一一赘述,总之络氨酸酶抑制剂类治疗腹膜纤维化的潜力不容小觑[27]。

Rho激酶近年才进入人们视野,研究发现它在平滑肌细胞迁移与增殖过程起重要作用,通过Rho/ROCK信号通路激活TGF-β1,其阻断剂能减轻腹膜纤维化及血管形成,Rho激酶有望成为治疗新靶点[28]。TGF活化激酶-1(TAK1)是许多前EMT转录因子如NF-κB、Snail、AP-1和Smads网络中的交汇点,是间皮细胞发生EMT和纤维化的重要生物标志,其抑制剂有抗腹膜纤维化作用。

3.2 蛋白

热休克蛋白(HSP)是一种分子伴侣,在应激环境下产生增加,HSP70是HSP家族一员,能控制蛋白酶、类固醇受体、转录因子等蛋白质行为,Liu 等[29]发现HSP70抑制Smad3和Smad4表达,抑制纤维化形成相关因子生成,抑制高糖介导的EMT过程及活性氧产生。相反热休克蛋白47(HSP47)是胶原蛋白合成和分泌是必需的分子伴侣,参与腹膜纤维化形成,利用阳离子明胶微球装载的热休克蛋白47-小干扰RNA则能使HSP47表达沉默,抑制胶原蛋白表达和巨噬细胞渗出,有望用于治疗成为腹膜纤维化[30]。此外,骨膜蛋白主要由纤维母细胞表达,参与腹膜损伤,在EPS、腹膜纤维化的腹透病人腹腔内浓度明显增加,其拮抗剂可作为治疗腹膜纤维化及EPS新方向。HO-1(亚铁红素氧合酶-1)下调E钙黏蛋白、α平滑肌动蛋白,有抗EMT作用,其类似物或激活剂或许能用于治疗腹膜纤维化。

4 基因调控

腹膜纤维化过程与体内许多病理生理过程一样,受到基因的调控,Margetts等[31]人的实验证实了这点。按照调控效应,分为抑制及促进作用。

小分子RNA(miRNA)是一类长度约21-25个核苷酸的非编码RNA,调节蛋白编码基因的转录,被证实在腹膜纤维化亦发挥重要作用。

大鼠实验表明,腹膜纤维化发生过程中,显著下调的 miRNA 有 miR-31、miR-93、miR-100、miR-152、miR-497、miR-192、miR-194、miR-200b、miRNA589、miR-29、microRNA-200c、miR-122、miR-30a。其中miR-29为TGF-β/Smad3信号通路下游抑制剂,microRNA-200c、miR-122、miR-30a负性调节Snai1介导的EMT,miR30-a则是通过结合Snai1的3'非编码区实现的[32]。以腺病毒、逆转录病毒、慢病毒为载体的基因转导系统能增加抗纤维化的miRNA表达,有望用于

腹膜纤维化治疗[33]。

实验发现miR-122和miR-30b等促进腹膜纤维化，其中miR-30b直接结合BMP7的3'端非编码区来抑制其表达、促进腹膜纤维化[34]。小干扰RNA(siRNA)和反义寡核苷酸技术能够使细胞特定的基因保持静默，从成为基因治疗的另一方向。用脂质体为载体的纳米颗粒把siRNA传送到腹膜，使TGF-β1沉默，能减轻腹膜纤维化。以ILK(整合蛋白连接酶)为靶点的siRNA能抑制GSK3β9糖原合成酶激酶磷酸化，抑制EMT。用siRNA使促纤维化miRNA沉默治疗纤维化有望运用临床[35]。

5 其他防治腹膜纤维化的方法

5.1 ACEI及ARB类药物

ACEI及ARB类药物是腹膜纤维化治疗的热门药物，其机制有:(1)抑制糖基化终产物形成。(2)减少血浆纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)，减轻纤维蛋白积累甚至EPS(包裹性腹膜硬化)。(3)替米沙坦激活过氧化酶体增生物激活受体-γ，抑制纤维形成因子表达、抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化作用，减轻腹膜纤维化。(4)有关卡托普利的研究目前存在差异，Yamamoto认为其能抑制MMP2、抑制腹膜纤维化[36]，Schuinski则认为卡托普利不能减轻腹透大鼠的腹膜纤维化[37]。

醛固酮受体拮抗剂——安体舒通被证实能预防腹膜炎症及纤维化，为临床治疗腹膜纤维化提出新的思路，其作用机制有：抑制炎症细胞释放、抑制TGF及JNK(c-Jun氨基端激酶)信号通路[38]。

5.2 他汀类药物

他汀类药物抗纤维化作用存在争议，Zhang等[39]发现氟伐他汀及SGK1抑制剂GSK650394通过抑制SGK信号传导通路，减轻腹膜纤维化，阿托伐他汀使TGF-β表达减少，恢复腹膜结构，但Baroni 等[40]人的研究却得出同为他汀类药物的辛伐他汀不能减轻腹膜纤维化的结论。

5.3 肾上腺激素

地塞米松：TGF-β1和p丝裂原活化蛋白激酶(MMPK)可使糖原合成酶激酶3β(GSK-3β)磷酸化及SnailS上调，促进EMT，地塞米松对TGF-β1及MMPK均有阻断作用[41]。盐皮质激素除了能调节上皮细胞盐的转运、维持晶体渗透压及血压，还参与炎症和纤维化的过程——盐皮质激素敏感性炎症，其机制有：(1)上调炎症转录因子核因子-κB，进而使CTGF表达增加；(2)抑制TGF-β-依赖的转录因子Smad2/3的降解。因此，盐皮质激素受体阻断剂可能有成为抗炎、抗纤维化药物的潜能[42]。

5.4 维生素D

维生素D抑制促纤维化因子、TGF及其信号通路抑制EMT，在形态及功能方面缓解腹膜退化，保持腹膜完整，维生素D受体活化剂下调炎症及纤维化相关体液因子及抗血管因子生成，上调CD4+和CD8+调节T细胞，减少IL-17表达，减轻腹膜重塑及纤维化，其药理作用呈剂量依赖性，1-2 μg的1,25(OH)2D3可获得抗腹膜纤维化作用，副作用仅为轻微高钙血症及血管钙化[43]。

5.5 吡格列酮

吡格列酮为胰岛素增敏剂类降糖药，增加过氧化物酶体增殖物激活受体γ表达、抑制NF-κB和AP-1通路，减少细胞外基质沉积，减轻腹膜纤维化，还可抑制MMP-2、9和TGF-β。

5.6 免疫抑制剂及抗肿瘤药物

越来越多研究发现免疫抑制剂能治疗腹膜硬化及纤维化，其中他莫昔芬作用最强，环孢霉素最弱[44]，其机制是减少血管内皮生长因子及瘦素(瘦素能促腹膜纤维化)生成，抑制MMT过程(间皮细胞——肌成纤维细胞转化)，他莫昔芬既能增强TGF-β促进纤维化，又能抑制CTGF阻断胶原蛋白形成，发挥抗纤维化作用，且总体效果是抗纤维化。西罗莫西又称雷帕霉素，是一种大环内酯抗生素类免疫抑制剂，能下调TGF-β and TNF-α，抑制腹膜纤维化、改善腹膜转运功能，并且在ESP的治疗中也有相当潜力。吗替麦考酚酯MMF高选择地、可逆地抑制肌苷单磷酸脱氢酶，是最常用肾移植术后抗排斥药，最近被发现还有抗纤维化的作用，能改善腹膜增厚、减轻腹膜炎症及新生血管形成及纤维化[45]。

沙利度胺本为多发性骨髓瘤的治疗药物，近年来被发现能减少增殖细胞核抗原、VEGF、α-平滑肌动蛋白(肌成纤维细胞标志)、Ⅲ型胶原和TGF-β，减轻腹膜硬化和血管生成，有望用于预防腹膜纤维化。苏拉明是一种聚磺化奈脲，用于治疗锥虫病及抗肿瘤，通过结合受体阻断多种细胞因子、生长因子、促炎症因子及细胞信号传导通路的抑制剂，使肌成纤维细胞失活发挥药理作用，能减轻肝肾纤维化，也能阻止腹膜纤维化的进展[46]。

5.7 抗凝与抗血小板

腹腔内注射低分子肝素通过减少HIF-1α，VEGF和TGF-β1改善腹膜纤维化，并呈剂量依赖性，但最适剂量有待进一步研究[47]。cAMP表达增加会抑制TGF-β1介导的ERK1、ERK2激活和胶原蛋白基因表达，抗血小板聚集药物双嘧达莫，能抑制磷酸二酯酶上调cAMP。新型抗血小板药物组织型纤溶酶原激活物(tPA)促进炎症发生、纤维化形成，使其失活可减轻纤维化[48]。

5.8 中医中药

许多中药及其提取物被证实有抑制腹膜纤维化作用：(1)PNS(三七总皂甙)使TGF-β1、CTGF和MCP-1(单核细胞趋化蛋白)减少，抑制细胞外基质沉积、血管生成、纤维母细胞生长，减轻腹膜纤维化[49]；(2)1000 mg

姜被证明使空腹血糖、糖基化终产物下降,减轻氧化应激及血管炎症;(3)黄芪、丹参酮IIA也有上述相似的作用;(4)柴苓汤抑制氧化应激减轻腹膜纤维化。除了中医中药,日本汉方医学如大建中汤在腹膜纤维化中也有治疗作用[50]。

其他药物如硫糖铝提高PH值、保护腹膜黏膜、刺激前列腺素E2和腹膜粘液产生,对腹膜细胞有保护作用。

5.9 物理治疗及手术

腹膜纤维化若进展至包裹性腹膜硬化阶段,远红外线治疗、介入及手术治疗,都是可选方案,其中肠粘连松解术治疗ESP合并肠梗阻已应用于临床[51]。

6 结论

腹膜纤维化与腹膜功能密切相关,是导致腹膜功能丧失、腹膜透析失败的重要原因之一。近年来,随着对腹膜纤维化发病机制的研究不断深入,腹膜功能保护及腹膜纤维化的防治方法日渐增多,有些已进入临床应用,有些尚在研究阶段,我们有理由相信,未来将有更多药物用于防治腹膜纤维化中,保护腹膜功能、延长腹膜透析时间、提高腹透患者生存率和生存质量。

参考文献:

[1] Taranu T, Florea L, Paduraru D, et al. Morphological changes of the peritoneal membrane in patients with long-term dialysis [J]. Romanian Journal of Morphology and Embryology, 2014, 55(3): 927-32.

[2] Kinashi H, Ito Y, Mizuno M, et al. TGF-beta 1 Promotes Lymphangiogenesis during Peritoneal Fibrosis[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2013, 24(10): 1627-42.

[3] Kawanishi K, Honda K, Tsukada M, et al. Neutral solution low in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis[J]. Perit Dial Int, 2013, 33(3): 242-51.

[4] Ullian ME, Luttrell LM, Lee MH, et al. Stimulation of cyclooxygenase 2 expression in rat peritoneal mesothelial cells[J]. Nephron Exp Nephrol, 2014, 25(8): 14.

[5] Onishi A, Akimoto T, Urabe M, et al. Attenuation of methylglyoxal-induced peritoneal fibrosis: immunomodulation by interleukin-10 [J]. Laboratory Investigation, 2015, 95(12): 1353-62.

[6] Yucel SK, Arikan H, Tugtepe H, et al. Cysteinyl1 receptor antagonist montelukast,does not prevent peritoneal membrane damage in experimental chronic peritoneal dialysis model in rats[J]. Kidney Blood Press Res, 2014, 39(6): 648-57.

[7] Liu KY, Yorozuya T, Adachi N, et al. Suppression of peritoneal thickening by histamine in a mouse model of peritoneal scraping [J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(4): 562-6.

[8] Rodrigues-Diez R, Aroeira LS, Orejudo MA, et al. IL-17A is a novel player in dialysis-induced peritoneal damage[J]. Kidney Int, 2014, 86(2): 303-15.

[9] Liu JY, Zeng LL, Zhao YL, et al. Selenium suppresses Lipopolysaccharide-Induced fibrosis in peritoneal mesothelial cells through inhibition of Epithelial-to-Mesenchymal transition[J]. Biol Trace Elem Res, 2014, 161(2): 202-9.

[10] Wakabayashi K, Hamada C, Kanda R, et al. Oral astaxanthin supplementation prevents peritoneal fibrosis in rats[J]. Peritoneal Dialysis International, 2015, 35(5): 506-16.

[11] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-Mesenchymal transitions in development and disease [J]. Cell, 2009, 139(5): 871-90.

[12] Loureiro J, Aguilera A, Selgas R, et al. Blocking TGF-beta1 protects the peritoneal membrane from dialysate-induced damage[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9): 1682-95.

[13] Yang Y, Liu K, Liang Y, et al. Histone acetyltransferase inhibitor C646 reverses epithelial to mesenchymal transition of human peritoneal mesothelial cells via blocking TGF-beta1/Smad3 signaling pathway *in vitro*[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 2746-54.

[14] Yang CY, Chau YP, Lee HT, et al. Cannabinoid receptors as therapeutic targets for Dialysis-Induced peritoneal fibrosis[J]. Am J Nephrol, 2013, 37(1): 50-8.

[15] Lu Y, Gao L, Li L, et al. Hydrogen sulfide alleviates peritoneal fibrosis via attenuating inflammation and TGF-beta1 synthesis[J]. Nephron, 2015, 131(3): 210-9.

[16] Chaudhary K, Moore H, Tandon A, et al. Nanotechnology and adeno-associated virus-based decorin gene therapy ameliorates peritoneal fibrosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(7): F777-82.

[17] Kushiyama T, Oda T, Yamada M, et al. Effects of liposome-encapsulated clodronate on chlorhexidine gluconate-induced peritoneal fibrosis in rats[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2011, 26(10): 3143-54.

[18] Kato H, Mizuno T, Mizuno M, et al. Atrial natriuretic peptide ameliorates peritoneal fibrosis in rat peritonitis model [J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2012, 27(2): 526-36.

[19] Shin HS, Ryu ES, Oh ES, et al. Endoplasmic reticulum stress as a novel target to ameliorate epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis of human peritoneal mesothelial cells[J]. Laboratory Investigation, 2015, 95(10): 1157-73.

[20] Yung S, Chan T M. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells[J]. Mediators Inflamm, 2012, 20(12): 484167.

[21] Kitamura S, Horimoto N, Tsuji K, et al. The selection of peritoneal mesothelial cells is important for cell therapy to prevent peritoneal fibrosis[J]. Tissue Eng Part A, 2014, 20(3/4): 529-39.

[22] Chen KS, Wang CH, Yen TH, et al. Potential role of bone marrow-derived cells in the turnover of mesothelium[J]. Ren Fail, 2010, 32 (9): 1081-7.

[23] Sekiguchi Y, Hamada C, Ro Y, et al. Differentiation of bone marrow-derived cells into regenerated mesothelial cells in peritoneal remodeling using a peritoneal fibrosis mouse model[J]. Journal of Artificial Organs, 2012, 15(3): 272-82.

[24] Shen J, Zheng J, Saxena R, et al. Novel source of human hematopoietic stem cells from peritoneal dialysis effluents[J]. Stem Cell Res, 2015, 15(2): 299-304.

[25] Wang N, Li QG, Zhang L, et al. Mesenchymal stem cells attenuate peritoneal injury through secretion of TSG-6[J]. PLoS One, 2012, 7

(8): e43768.

[26] Wakabayashi K, Hamada C, Kanda R, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells transplantation facilitate experimental peritoneal fibrosis repair by suppressing epithelial-mesenchymal transition[J]. J Nephrol, 2014, 27(5): 507-14.

[27] Ang L, Zhuang S. The role of tyrosine kinase receptors in peritoneal fibrosis[J]. Perit Dial Int, 2015, 35(5): 497-505.

[28] Peng W, Zhou Q, Ao X, et al. Inhibition of Rho-kinase alleviates peritoneal fibrosis and angiogenesis in a rat model of peritoneal dialysis[J]. Ren Fail, 2013, 35(7): 958-66.

[29] Iiu J, Bao J, Hao J, et al. HSP70 inhibits high glucose-induced Smad3 activation and attenuates epithelial-to-mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells[J]. Mol Med Rep, 2014, 10 (2): 1089-95.

[30] Ata Y, Nishino T, Kushibiki T, et al. HSP47 siRNA conjugated with cationized gelatin microspheres suppresses peritoneal fibrosis in mice[J]. Acta Biomater, 2012, 8(7): 2688-96.

[31] Margetts PJ, Hoff C, Liu L, et al. Transforming growth factor beta-induced peritoneal fibrosis is mouse strain dependent [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(8): 2015-27.

[32] Ang K, Zhang H, Zhou X, et al. miRNA589 regulates epithelial-mesenchymal transition in human peritoneal mesothelial cells[J]. J Biomed Biotechnol, 2012, 20, (12): 673096.

[33] Li XJ, Sun L, Xiao L, et al. Gene delivery in peritoneal dialysis related peritoneal fibrosis research[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125 (12): 2219-24.

[34] Lin F, Wu X, Zhang H, et al. A microrna screen to identify regulators of peritoneal fibrosis in a rat model of peritoneal dialysis [J]. BMC Nephrol, 2015, 16(7): 48.

[35] Oshizawa H, Morishita Y, Watanabe M, et al. TGF-beta(1)-siRNA delivery with nanoparticles inhibits peritoneal fibrosis [J]. Gene Ther, 2015, 22(4): 333-40.

[36] Amamoto D, Takai S, Hirahara I, et al. Captopril directly inhibits matrix metalloproteinase-2 activity in continuous ambulatory peritoneal dialysis therapy [J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(9/10): 762-4.

[37] Chuinski AF, Baroni G, Pecoits FR, et al. Evaluation of the use of captopril on peritoneal fibrosis induced in rats by the use of glucose solution 4.25%[J]. J Bras Nefrol, 2013, 35(4): 273-8.

[38] Hang L, Hao JB, Ren LS, et al. The aldosterone receptor antagonist spironolactone prevents peritoneal inflammation and fibrosis [J]. Lab Invest, 2014, 94(8): 839-50.

[39] Zhang L, Liu J, Liu Y, et al. Fluvastatin inhibits the expression of fibronectin in human peritoneal mesothelial cells induced by high-glucose peritoneal dialysis solution via SGK1 pathway [J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(3): 336-42.

[40] Baroni G, Schuinski AF, Berticelli PT, et al. The influence of simvastatin in induced peritoneal fibrosis in rats by peritoneal dialysis solution with glucosis 4.25% [J]. Acta Cir Bras, 2012, 27 (4): 350-6.

[41] Ng YH, Shin HS, Sun CH, et al. Effects of dexamethasone on the TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in human peritoneal mesothelial cells[J]. Lab Invest, 2013, 93(2): 194-206.

[42] Rtunc F, Lang F. Mineralocorticoid and SGK1-sensitive inflammation and tissue fibrosis[J]. Nephron Physiol, 2014, 128(1/ 2): 35-9.

[43] Lee YC, Hung SY, Liou HH, et al. Vitamin D can ameliorate chlorhexidine gluconate-induced peritoneal fibrosis and functional deteriorationthrough the inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells[J]. Biomed Res Int, 2015, 1: 595030.

[44] Eker K, Inal A, Sayar I, et al. Prevention of intraabdominal adhesions by local and systemic administration of immuno-suppressive drugs [J]. Iran Red Crescent Med J, 2013, 15(12): e14148.

[45] Uddam B, Basaran M, Kocak G, et al. The use of mycophenolate mofetil in experimental encapsulating peritoneal sclerosis [J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(8): 1423-8.

[46] Iong C, Liu N, Fang L, et al. Suramin inhibits the development and progression of peritoneal fibrosis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 351(2): 373-82.

[47] I J, Guo ZY, Gao XH, et al. Low molecular weight heparin(LMWH) improves peritoneal function and inhibits peritoneal fibrosis possibly through suppression of HIF-1alpha, VEGF and TGF-beta1 [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e118481.

[48] Rata K, Maruyama S, Kato S, et al. Tissue-type plasminogen activator deficiency attenuates peritoneal fibrosis in mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(6): F1510-7.

[49] U W. Zhang Y, sigdel K R.the effects of panax notoginseng saponins on the cytokines and peritoneal function in rats with peritoneal fibrosis[J]. Ren Fail, 2015, 37(9): 1507-13.

[50] Tamura M, Nishino T, Obata Y, et al. The kampo medicine Daikenchuto inhibits peritoneal fibrosis in mice [J]. Biol Pharm Bull, 2015, 38(2): 193-200.

[51] Ou SM, Hu FH, Yang WC, et al. Far-infrared Therapy as a Novel Treatment for Encapsulating Peritoneal Sclerosis [J]. American Journal of Gastroenterology, 2014, 109(12): 1957-9.